

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N° 455

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Robert DELARUE

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

De l'Intoxication chronique

PAR LE BENZOL

Président : M. DESGREZ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^{ie}, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

455

THÈSE
POUR
LE DOCTORAT EN MÉDECINE

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1920

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

PAR

Robert DELARUE

Ancien externe des Hôpitaux de Paris

De l'Intoxication chronique



PAR LE BENZOL

Président : M. DESGREZ, professeur

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

JOUVE & C^o, ÉDITEURS

45, rue Racine, 15

1920

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

LE DOYEN : M. ROGER
ASSESEUR : G. POUCHET
PROFESSEURS

	MM.
Anatomie.	NICOLAS
Anatomie médico-chirurgicale	CUNEO
Physiologie.	CH. RICHET
Physique médicale	BROCA (A.)
Chimie organique et Chimie générale	DESGREZ
Bactériologie	BEZANÇON
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	BRUMPT
Pathologie et Thérapeutique générales.	M. LABBÉ
Pathologie médicale	VAQUEZ
Pathologie chirurgicale.	GOSSET
Anatomie pathologique.	LETULLE
Histologie.	PRENANT
Opérations et appareils.	DUVAL
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET
Thérapeutique	P. CARNOT
Hygiène	LÉON BERNARD
Médecine légale.	BALTHAZARD
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MENETRIER
Pathologie expérimentale et comparée.	ROGER
Clinique médicale.	ACHARD
	WIDAL
	GILBERT
	CHAUFFARD
Hygiène et clinique de la 1 ^{re} enfance	MARFAN
Clinique des maladies des enfants.	HUTINEL
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	DUPRÉ
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	JEANSELME
Clinique des maladies du système nerveux.	PIERRE MARIE
Clinique des maladies contagieuses	TEISSIER
Clinique chirurgicale	DELBET
	QUENU
	LEJARS
	HARTMANN
Clinique ophtalmologique	DE LAPPERSONNE
Clinique des maladies des voies urinaires.	LEGUEU
Clinique d'accouchements	BAR
	COUVELAIRE
	BRINDEAU
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE
Clinique chirurgicale infantile	A. BROCA
Clinique thérapeutique.	ALBERT ROBIN
Clinique oto-rhino-laryngologique.	P. SEBILLEAU

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.			
ALGLAVE	GUILLAIN	LOEPER	ROUSSY
BRANCA	LABBÉ (H.)	MOCQUOT	ROUVIERE
CAMUS	LAIGNEL-LAVASTINE	MULON	SCHWARTZ(A.)
CASTAIGNE	LANGLOIS	NOBECOURT	SICARD
CHAMPY	LECENE	OKINCZYC	TANON
CHEVASSU	LEMIERRE	OMBREDANNE	TERRIEN
DESMAREST	LENORMANT	RATHERY	TIFFENEAU
GOUGEROT	LEQUEUX	REITTERER	VILLARET
GREGOIRE	LEREBoullet	RIBIERRE	ZIMMERN
GUENIOT	LERI	RICHAUD	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MES PARENTS

*Envers qui nous avons contracté
une dette éternelle de reconnaissance
pour tous les sacrifices qu'ils se sont
imposés pour nous.*

A MA FEMME

*Fidèle compagne de nos dernières
années d'études.*

A MON FILS

A TOUS LES MIENS

A MES MAITRES

A MES AMIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

Monsieur le Professeur DESGREZ

Professeur à la Faculté de Médecine

Officier de l'Instruction Publique

Chevalier de la Légion d'honneur

Membre de l'Académie de Médecine

AVANT-PROPOS

Avant d'entreprendre le travail qui doit couronner nos études médicales, il est d'usage de jeter un regard en arrière, et de rendre ici un hommage public aux parents, aux amis, aux maîtres qui nous ont guidés de leurs soins, de leurs conseils, de leurs leçons, à travers les difficultés d'études longues et parfois ingrates.

A nos parents, dont le passé fut pour nous un précieux exemple de toutes les vertus ; à nos maîtres de tous les âges, à qui furent confiés successivement notre éducation première notre instruction primaire et secondaire, et notre enseignement professionnel, nous exprimons ici notre profonde reconnaissance.

Nous remercions tous nos maîtres de l'Ecole de Médecine et de l'Hôtel-Dieu d'Amiens, où nous avons fait nos premiers pas dans l'étude de la science médicale, et spécialement M. le Dr Moulonguet professeur de pathologie externe, et chirurgien des Hôpitaux, qui nous a appris les différentes méthodes d'investigation clinique chirurgicale, que nous comptons mettre à profit dans notre pratique journalière ; M. Chazarin, son assistant, qui nous apprend les règles

d'une asepsie rigoureuse, dans les moindres interventions. Nous honorons la mémoire de M. le Dr Braillon, notre regretté maître de clinique médicale, qu'une mort prématurée est venue soustraire à l'affection des siens, de ses amis et de ses élèves, dans l'accomplissement du devoir professionnel et au service de son pays ; et celle de M. Courtellemont professeur de pathologie interne, mort pour la patrie.

Dans ce cadre restreint de l'école d'Amiens, à l'accueil si cordial et si familier nous eûmes encore la chance de rencontrer des maîtres tels que MM. Pouchet, professeur de médecine opératoire ; Caraven, chef de clinique chirurgicale ; Merle, professeur d'anatomie pathologique, Pancier, Peugniez, Moynier de Villepoix, Labarrière, Hautefeuille, d'Hardivilliers... de l'enseignement desquels nous avons tiré le plus grand profit ; nous les en remercions de tout cœur.

A Paris, où nous avons subi avec succès, le concours de l'externat des hôpitaux, nous apprîmes l'art des accouchements auprès de M. le Dr Demelin et de son assistant, M. Devraigne, qui nous accueillit en compatriote et en ami, avec une bienveillance qui nous a profondément touché. Après notre démobilisation, M. Barbier à l'hôpital Hérold, nous familiarisa avec la médecine infantile. Enfin nous devons à M. le Dr Cettinger, chez qui nous achevâmes nos études, à l'hôpital Cochin, une reconnaissance toute spéciale, tant pour le précieux enseignement cli-

nique qu'il nous a prodigué que pour l'appui qu'il nous a prêté dans l'élaboration de cette thèse.

Mais il reste pour nous, devoir particulièrement cher, c'est d'exprimer ici notre pieux attachement à la mémoire de tous les camarades tombés au champ d'honneur, dans le plus bel épanouissement de leur jeunesse, au milieu de leur rêve d'avenir, de toutes les ambitions légitimes à cet âge. Ils n'hésitèrent pas à donner leur vie, si belle de promesses, pour la défense de la Patrie menacée, et pour que notre France demeurât, dans un éternel rayonnement de gloire, le berceau de la science et du progrès.

Dormez en paix, mes chers compagnons d'armes : le souvenir de votre sacrifice, si noblement consenti, restera dans nos cœurs le feu sacré qui entretiendra notre vaillance dans l'éternelle bataille de la vie, dans la lutte pour l'idéal qui fut le vôtre : LE DEVOIR.

De l'Intoxication chronique

PAR LE BENZOL

INTRODUCTION

Le benzol ou benzène qui a pour formule chimique C^6H^6 est un corps liquide à la température normale, fortement volatil et odorant ; c'est le premier terme et le plus simple des carbures de la série aromatique.

Le benzol employé dans le commerce est un produit de la distillation fractionnée des goudrons de houille, qui contient en plus du benzène, un grand nombre d'impuretés telles que le tolnol le xylol et une petite quantité de sulfure de carbone, de thiophène, etc.

La benzine, au contraire, est obtenue par distillation des pétroles et contient comme principales impuretés de l'hexane et du propane. C'est à cause de leur origine industrielle différente que la plupart des auteurs étudient séparément ces deux substances, au point de vue expérimental, bien qu'elles reconnaissent le même noyau chimique dans le radical C^6H^6 .

Sur le terrain clinique nous pensons que cette distinction est inutile, comme nous permettent de l'établir les observations rapportées dans la deuxième partie de cet ouvrage qui procèdent indifféremment de l'une ou l'autre de ces substances avec une symptomatologie identique.

A l'appui de cette thèse nous apportons encore le résultat de nos enquêtes personnelles dans plusieurs établissements de la banlieue parisienne : teintureries, fabriques de caoutchouc... où suivant les disponibilités de l'heure et les caprices du cours, on emploie tour à tour le benzol et la benzine, sans que les ouvriers s'aperçoivent même du changement, tant les malaises habituels qu'ils ressentent restent les mêmes.

Ce point de vue étant acquis, nous nous proposerons d'étudier dans cet ouvrage les différentes manifestations cliniques observées au cours d'inhalations prolongées et répétées de vapeurs de benzol, c'est-à-dire dans les circonstances les plus habituelles où se produit l'intoxication professionnelle par cette substance. Mais pour bien comprendre la pathogénie des divers accidents, il nous a paru indispensable de passer en revue les nombreuses recherches expérimentales et les travaux de laboratoire relatifs à l'action physiologique des corps que nous étudions; nous en exposerons les résultats aussi brièvement que possible.

GÉNÉRALITÉS

RECHERCHES EXPÉRIMENTALES

Les premières recherches relatives à l'action physiologique du benzol datent du milieu du xix^e siècle et c'est le physiologiste français Benech qui, le premier, rangea ce produit au rang des substances toxiques et étudia l'action produite sur divers animaux par l'inhalation prolongée de vapeurs de benzine.

Les travaux datent de 1878, mais dès 1854, Raynal (d'Alfort) avait découvert que la benzine était toxique pour les grands animaux, tandis que Simpson, Kopp et Lebert la considéraient comme un simple anesthésique. Perrin et Mossler lui contestaient même tout pouvoir toxique et la rangeaient parmi les antiseptiques faibles. Voici résumés les résultats des recherches de Benech :

Après inhalation de vapeurs de benzine en vase clos pendant un temps plus ou moins long on voit survenir chez l'animal des convulsions cloniques, des tremblements musculaires généralisés, puis une abolition rapide des mouvements volontaires avec troubles de la station. On ne tarde pas ensuite à observer une résolution musculaire complète,

de l'hypothermie, de l'accélération du rythme du cœur et de la respiration, la mort survient. Si la dose n'est pas mortelle, après quelques crises convulsives suivies de troubles de l'équilibration, tout rentre dans l'ordre.

A l'autopsie des cas mortels, on ne relève qu'une congestion généralisée à tous les organes.

Les anesthésiques (chloral, chloroforme) empêchent les convulsions mais ne neutralisent pas l'action toxique.

La tension artérielle est abaissée tandis que la pression augmente dans le système veineux.

La benzine ne paralyse pas l'action des nerfs périphériques, elle accélère le cœur en agissant directement sur cet organe et sans l'intermédiaire des pneumogastriques.

Naussyn (de Berlin) ayant signalé la transformation dans l'organisme de la benzine, en acide phénique, j'ai recherché la présence de cet acide dans les urines des animaux intoxiqués sans jamais le retrouver.

L'accoutumance à l'action de la benzine se fait très vite et les animaux finissent par supporter très longtemps des doses intratoxiques sans en paraître incommodés.

Plus tard, en 1893, T.-N. Kelynack, de Manchester, rapporte un cas d'intoxication aiguë par ingestion de benzine, qui s'est terminé par la mort, observation qui semble confirmer des recherches de Benech, et tend à faire considérer la benzine comme un poison convulsivant, agissant à la façon de la strychnine.

Il faut attendre ensuite jusqu'en 1907 pour voir la question faire des progrès et se présenter sous un aspect nouveau.

A cette époque, J.-P. Langlois et Desbouis, entreprennent une série d'expériences sur des animaux différents : chiens, chats, rongeurs, qu'ils soumettent,

dans des espaces clos, à l'action des vapeurs de benzol. Les phénomènes observés sont les suivants :

Après une heure de séjour : agitation, tremblements, troubles de l'équilibre, incoordination motrice, vomissements ; ces phénomènes cessent après une exposition à l'air libre de vingt minutes. Avec des doses plus fortes on observe de l'hypohermie.

Ces auteurs s'attachèrent surtout à l'étude des modifications exercées par le poison au sein du tissu sanguin.

Ils soumettent leurs animaux à des plongées quotidiennes, pendant quarante-cinq jours dans de faibles doses de vapeurs de benzol, et ils observent alors une polyglobulie croissante jusque vers le quarantième jour. De six millions d'hématies, comptées au début des expériences, le chiffre monte à sept millions le trentième jour, à huit millions le quarantième jour. Ces résultats diffèrent, d'ailleurs, notablement avec les différentes espèces animales.

Chez des animaux qui avaient été plongés, la polyglobulie réparatrice est encore plus active.

Pour ces auteurs, le benzol jouerait donc le rôle d'un agent hématopoïétique, et pour n'avoir pas obtenu les mêmes résultats en traitant leurs animaux, non plus par des inhalations, mais par des injections sous-cutanées de benzol, ils rattachent cette action polyglobulisante à l'hyperfonctionnement de l'appareil respiratoire.

Benech, Montalti, Chassevant et Garnier obtinrent,

à des périodes différentes, des résultats analogues avec la benzine.

A la suite de ces travaux, chaque nouvelle année voit la littérature médicale, dans chaque pays, s'enrichir de nouvelles observations cliniques, et de recherches expérimentales, de plus en plus fécondes, concernant la toxicologie du benzol et de la benzine, jusqu'au jour où ces corps nous apparurent comme de puissants agents leuco-toxiques, de véritables poisons du sang, amenant d'importantes perturbations dans la formule hématologique du sang circulant et de grandes lésions des organes hématopoïétiques : moelle osseuse, ganglions lymphatiques, rate et tissu lymphoïde.

Nous devons alors nous demander si ces différentes altérations, que nous rencontrerons dans tous les cas d'intoxication professionnelle, étaient bien le résultat d'une action spécifique du benzol chimiquement pur, ou bien si l'une ou plusieurs des impuretés, toujours les mêmes, qui entrent dans la composition du produit commercial employé dans les différentes industries qui nous intéressent, pouvaient jouer un rôle dans la genèse des accidents étudiés.

Santesson, de Stockholm, a résolu la question, en pratiquant des injections sous-cutanées de benzol chimiquement pur, à des lapins, chez qui il provoqua un empoisonnement chronique, une anémie avec hémorragies généralisées et modifications dans la formule sanguine, tous symptômes absolument identiques à ceux que nous retrouverons plus tard, dans

nos observations cliniques relatives à l'intoxication professionnelle chronique, réalisée par inhalations répétées de vapeurs du benzol commercial.

Nous avons trouvé par ailleurs, dans le *John Hopkins Hospital Report 1916*, un travail très complet du Dr Selling, de Baltimore, sur l'action physiologique du benzol. Dans cet ouvrage, que nous avons entièrement traduit, l'auteur reprend l'étude de tous les travaux expérimentaux et des observations cliniques, publiés par ses devanciers et notamment par les auteurs français Aubertin et Beaujard et l'Allemand Heinecke, qui étudièrent l'action des rayons de Roentgen sur le sang et les organes hémato-poïétiques de lapins, de cobayes et de souris, et qui trouvèrent dans tous les cas, les mêmes modifications tissulaires, les mêmes étapes de dégénérescence dans les différents organes intéressés : moelle osseuse, rate, ganglions lymphatiques, et les mêmes tendances à la réparation spontanée, dès que l'agent perturbateur a cessé son action, tous phénomènes superposables à ceux que produisent les inhalations prolongées de vapeurs de benzol, et que l'auteur retrouve à la suite d'injections sous-cutanées du mélange suivant :

Benzol purifié	P. E.
Huile d'olives	—

Dans un premier groupe d'expériences, chaque animal reçoit de une à neuf injections quotidiennes et est abattu vingt-quatre heures après la dernière.

Dans un deuxième groupe, les animaux sont abattus de deux à cinq jours après la dernière injection, le nombre des injections variant de cinq à dix.

Dans une troisième série, les injections sont poursuivies jusqu'à ce que mort s'ensuive.

Dans toutes les expériences il est fait au jour le jour une étude complète de la formule sanguine et un examen anatomique et histologique de tous les organes. Nous rapportons ici les conclusions de l'auteur :

1° Le benzol est un agent leucotoxique actif ; il détruit les globules blancs du sang circulant et les cellules parenchymateuses des organes hématopoïétiques ;

2° Le tissu myéloïde est plus altéré que le tissu lymphoïde, et parallèlement les leucocytes polynucléaires du sang circulant sont plus touchés que les lymphocytes. Le tissu érythroblastique de la moelle osseuse est détruit, mais les érythrocytes circulants sont relativement peu atteints ;

3° Par des injections répétées de benzol le tissu myéloïde et le tissu lymphoïde peuvent devenir complètement aplastiques ;

4° Mais si l'on cesse les injections au moment où les organes sont devenus presque complètement aplastiques, la régénération commence spontanément, trois ou quatre jours après. En une période de dix à vingt jours, les organes sont complètement régénérés ;

5° Le processus de réparation, dans la moelle osseuse, commence par la formation de petits groupes d'îlots circonscrits, composés de grands lymphocytes de granulocytes et d'érythroblastes. Ces îlots croissent en nombre et en dimensions, se fusionnent et finissent par remplir le réticulum, avec les éléments parenchymateux. Dans les premiers stades les éléments jeunes (myéloblastes et mégakaryoblastes), sont très

abondants. Plus tard ils deviennent relativement rares, par rapport aux cellules plus hautement différenciées ;

6° Les polynucléaires amphophiles, dans la moelle, sont plus résistants que les grands lymphocytes, myéloblastes, érythroblastes et cellules géantes, mais ils le sont moins que les petits lymphocytes et les prolyblastes, ces deux derniers types étant encore rencontrés, alors que toutes les autres cellules de la moelle ont disparu. Ces lymphocytes, dont l'origine n'est pas encore établie, semblent jouer un rôle important dans le processus de réparation ;

7° Pendant les derniers stades de la régénération, on trouve dans la rate des cellules myéloïdes de tous les types ; elles sont relativement peu nombreuses ; et la moelle, à cette période, est hyperplastique ; si l'on considère la grande rareté des myélocytes et des normoblastes dans le sang circulant, il faut admettre la probabilité de l'origine autochtone du tissu myéloïde de la rate.

Plusieurs des normoblastes trouvés dans la rate au cours de nos expériences ont présenté de telles formes, qu'elles ont pu être interprétées comme des figures successives de la migration active du noyau, hors de la cellule. La conversion d'érythroblastes en érythrocytes par émigration du noyau, peut, par conséquent, être admise comme un processus physiologique.

C'est en 1911 que Selling publia ses premières conclusions relatives à l'action leucolytique du benzol ; elles devaient être le point de départ d'une nouvelle méthode thérapeutique, à laquelle de nombreux cliniciens ont voué, depuis, de nombreux essais ; nous voulons parler de l'emploi du benzol dans les différentes leucémies.

Cette méthode était une déduction logique des travaux expérimentaux précédents ; qui font assez ressortir l'action spécifique exercée par le benzol sur

les éléments blancs du sang et sur les organes de formation de ces éléments. Dès lors la leucémie, maladie caractérisée par une prolifération des organes hématopoïétiques, et par une augmentation considérable du nombre des globules blancs, devait trouver dans le benzol, l'agent thérapeutique idéal. Le clinicien pouvait, en outre, grâce à ces travaux, orienter ses recherches vers le type de leucémie, qui devait bénéficier le plus de cette médication : Nous avons vu, en effet, que parmi les éléments constituants du sang blanc, c'était la cellule myéloïde qui paraissait douée de la plus grande sensibilité à l'action du benzol, tandis que les lymphocytes étaient infiniment plus résistants ; il était donc facile de prévoir que des deux types de leucémies qu'il est classique de mettre en opposition, la leucémie lymphoïde et la leucémie myéloïde, c'était à cette dernière qu'il fallait réserver surtout le nouveau traitement.

Von Korangi, le premier, puis Klein, Sohu, Papenheim, Billings, Aubertin et bien d'autres, furent unanimes à reconnaître l'efficacité de ce nouvel agent thérapeutique. Le professeur Vaquez donna à la société médicale des hôpitaux en janvier 1918, le compte rendu de plusieurs cas traités par lui, avec un succès remarquable. Ses observations portent sur 3 cas de leucémie myéloïde, chez qui un traitement bien conduit et suffisamment prolongé, vit le chiffre des globules blancs tomber de 500.000 à 10.000 par millimètre cube, tandis que la formule rouge s'améliorait, elle aussi, sous l'influence du traitement et

passait de 3.500.000 à 5.000.000, l'hémoglobine de 60 o/o à 75 o/o ; l'état général suivait cette amélioration et reprenait son volume normal. L'étude de la formule sanguine, montra, dans tous les cas, un retour rapide à l'état normal de l'équilibre leucocytaire, et les éléments anormaux myélocytes et globules rouges nucléés, qui pendant la période aiguë de la maladie s'étaient développées considérablement, disparurent sous l'action du benzol, jusqu'à devenir exceptionnels.

L'auteur publie une étude comparative des effets obtenus jusqu'ici par la médication benzolée, suivant les différents auteurs français et étrangers depuis 1912. Cette longue statistique permet d'établir que tous les résultats concordent entre eux, que dans tous les cas, l'administration du benzol chez les leucémiques amène une amélioration de l'état général, une diminution du volume de la rate et du nombre des globules blancs, et une augmentation de celui des globules rouges.

L'action sur les globules rouges diffère suivant la dose employée : tandis qu'à faible dose, il excite l'hématopoïèse et provoque une augmentation du nombre des globules rouges, comme la plupart des auteurs l'ont constaté chez les leucémiques traités par le benzol, il ressort des expériences de Selling que de fortes doses produisent une inhibition des centres d'hématopoïèse et une destruction de globules rouges.

M. le professeur Vaquez a voulu appliquer ces

propriétés du benzol au traitement de l'érythémie, il a dû constater que pour obtenir une action érythrolytique appréciable, il faudrait employer des doses de toxique, telles qu'elles provoqueraient une leucopénie trop intense.

En résumé, nous voyons qu'au point de vue des indications thérapeutiques du benzol, comme au point de vue de sa toxicologie, le gros intérêt de notre étude porte sur l'action spécifique de ce produit sur les globules blancs et sur les organes hématopoïétiques, et comme l'a montré M. Vaquez, cette action porte aussi bien sur les globules blancs normaux que sur les globules blancs pathologiques, mais à des degrés variables, l'intensité des phénomènes étant proportionnelle à la dose employée.

D'autre part cette action leucolytique présente deux modalités : Dans l'une elle est directe, les leucocytes et sur tout les leucocytes pathologiques sont détruits dans le sang sur place, en même temps qu'il y a inhibition des centres en surproduction leucocytaire.

Dans l'autre, indirecte, la leucolyse est due à une auto-leucolysine, ou au ferment leucolytique engendré par les leucolyses répétées (Cettinger, N. Fiessinger). Cette leucolyse persiste dans l'intervalle des cures, elle est identique à celle que l'on observe chez les sujets traités par les rayons X, et alors que les radiations sont suspendues.

Parmi les globules blancs, ce sont les myélocytes qui sont particulièrement sensibles à l'action du benzol ; ils diminuent considérablement de nombre et peuvent même arriver à disparaître tout à fait, mais d'une façon transitoire, car ils réapparaissent dès que le traitement a cessé depuis un certain temps.

Par contre les globules blancs des individus normaux

opposent une forte résistance à la toxicité du benzol. Ayant donné concurremment le médicament, aux mêmes doses, à un sujet sain et à un leucémique, nous vîmes le chiffre des leucocytes passer chez le premier de 7.800 à 3.000, tandis que chez le second il tombait de 800.000 à 16.000.

Pour résumer, nous retiendrons donc un fait unique sur lequel nous insistons à dessein, c'est que tous les travaux contemporains sont unanimes à reconnaître l'action spécifique du benzol sur les globules blancs et les organes hématopoïétiques avec la destruction massive des globules blancs circulants, avec action prédominante sur certaines variétés, et dégénérescence des organes générateurs de cellules sanguines.

Cette action a été utilisée dans le traitement des maladies leucémiques, et le succès obtenu par cette méthode thérapeutique, plaide éloquemment en faveur de notre thèse.

Voyons, maintenant, comment la clinique va confirmer ces faits.

ÉTUDE CLINIQUE

Nos observations portent d'abord sur l'état sanitaire des ouvriers travaillant dans des industries, qui nécessitent l'emploi de quantités considérables de benzine ou de benzol, dans des conditions telles que ces ouvriers ne peuvent échapper à l'action des vapeurs toxiques.

Dans un établissement de « nettoyage à sec » que nous avons visité à Puteaux (Seine), il est employé, par semaine, vingt tonnes de benzine, qui sont évaporées dans de vastes chaudières rotatives, où les étoffes à dégraisser barbottent dans la benzine, tandis qu'un procédé de chauffage réduit, favorise la vaporisation du liquide volatil. L'excès de pression est corrigé par un jeu de soupapes, qui conduit au dehors les vapeurs inutiles.

Dans ces conditions, le risque professionnel est réduit à son minimum, et la présence de benzol ne se manifeste que par une odeur très marquée, sans doute, mais toujours bien tolérée, comme nous avons pu le constater.

Il n'en est plus de même dans la salle dite de « nettoyages délicats ». Là le benzol rempli tdes réservoirs

allongés, assez analogues aux lavoirs des blanchisseuses et les ouvriers qui travaillent dans cette salle plongent leurs bras nus dans ces baquets de benzine, où ils trempent, pour les frotter à la brosse, les étoffes à dégraisser.

Lorsqu'un étranger entre dans cette salle, dont l'air est saturé de vapeurs toxiques, il est suffoqué par une odeur de benzine qui pique les yeux, irrite la gorge, et ne tarde pas à provoquer, comme nous en avons fait l'expérience, un violent mal de tête avec sensation pénible de malaise.

Pourtant les ouvriers travaillent dans cette salle, plusieurs heures consécutives, sans paraître incommodés. Interrogés, ils nous ont appris, que tous éprouvent, à leurs débuts dans ce genre de travail les mêmes sensations désagréables, que nous avons pu constater ; puis, encouragés par les assurances de leurs camarades plus anciens, ils persévèrent et bientôt s'habituent à leur nouveau poste. Ils font remarquer, d'ailleurs, que tous ces symptômes disparaissent rapidement, à la sortie de l'atelier.

Pourtant certains d'entre eux ne peuvent jamais s'y habituer, et après plusieurs essais malheureux, doivent abandonner leur travail.

Le personnel féminin serait particulièrement sensible, et surtout les jeunes filles qui contractent à ce travail des migraines violentes et rebelles aux sédatifs habituels ; elles perdent l'appétit et deviennent rapidement anémiques.

Chez les hommes adultes, il semble que les habi-

tudes de tempérance soient un facteur important, dans l'accoutumance à l'intoxication benzinique. Aussi la plupart des bons ouvriers, dans ces usines, sont-ils des buveurs de lait, seule boisson, qui, dans les périodes de malaise, soit bien toléré. Au contraire, ceux qui se refusent à rompre avec leurs habitudes d'intempérance, se voient fréquemment obligés d'abandonner leur travail, à la suite de troubles divers : céphalée, phénomènes d'excitation cérébrale auxquels fait suite un affaiblissement progressif des forces musculaires, avec tendance invincible au sommeil. En même temps, ces malades perdent l'appétit et souffrent de troubles digestifs variables, parmi lesquels il faut faire une place toute spéciale à la constipation.

Très rares pourtant, sont les cas d'intoxication grave. Les plus vieux employés de la maison ne se rappellent pas un seul exemple, que l'un d'eux eut été malade au point d'être hospitalisé. Cela tient, sans doute, à ce que les candidats qui ne peuvent « mordre » au travail, l'abandonnent assez tôt pour ne pas en ressentir les funestes effets. Nous avons vu, par contre, un ouvrier, qui travaillait dans la maison depuis vingt-cinq ans, et à une époque où tous les travaux de nettoyage se faisaient à pleins bains de benzine, sans avoir jamais été incommodé.

Dans une manufacture de pneumatiques, que nous avons visitée, à Puteaux, nous avons pu faire des constatations identiques.

Ici les ouvriers les plus exposés, sont ceux qui tra-

vaillent à la confection des toiles gommées qui forment le revêtement intérieur des pneumatiques. Ces toiles sont enroulées sur des cylindres animés d'un mouvement rotatif lent, et les ouvriers affectés à ces métiers, doivent verser, sans discontinuer sur ces cylindres une dissolution semi fluide de caoutchouc dans du benzol, dont les vapeurs sont très denses autour de ces métiers.

Ici encore, les ouvriers nous ont signalé leur rapide accoutumance à l'action irritante des vapeurs de benzine. Mais ils ont remarqué aussi que certains sujets restaient étrangers à cette accoutumance et particulièrement le personnel féminin qui paraissait doué d'une sensibilité toute spéciale.

Nous avons tenu à vérifier cette opinion, et plusieurs ouvrières de l'établissement ont bien voulu se prêter à notre examen. Chez la plupart, nous avons constaté des signes manifestes d'anémie : décoloration des téguments et muqueuses, perte des forces, anorexie, dyspnée d'effort palpitations, dysménorrhée, souffles extra-cardiaques et souffles à l'auscultation des vaisseaux du cou. Nous n'avons pas osé pousser plus loin nos investigations et étudier, en particulier la formule sanguine de ces sujets ; nous aurions trouvé sans aucun doute les modifications habituelles aux anémies symptomatiques, toxi-infectieuses.

En résumé, nous pouvons admettre que dans l'immense majorité des cas, l'accoutumance des organismes vivants, à l'action tonique des vapeurs de benzol, est rapide et efficace. (C'est ce que nous

avaient déjà appris les recherches expérimentales de Benech). Il est pourtant des cas où, pour des raisons qui nous paraissent encore obscures, cette accoutumance ne se fait pas. Le benzol se comporte alors comme un agent toxique, semblant agir à la fois sur le système nerveux et sur le sang.

Nous faisons suivre ici trois observations cliniques étudiées dans le service se M. le Dr Ofttinger à l'hôpital Cochin.

OBSERVATION I

L... C..., âgé de quarante-deux ans. Profession : caoutchoutier.

Antécédents. — Aucune maladie sérieuse dans l'enfance ni dans l'adolescence. Marié, père de trois enfants tous bien portants.

A exercé pendant quinze ans le métier de briquetier sans être jamais malade. Le 15 janvier 1917, il entre pour la première fois dans une fabrique de caoutchouc : il était à cette époque très bien portant. Son métier consistait à monter les chapes (enveloppes protectrices en cuir pour les antidérapants), que l'on fixe par l'intermédiaire de toiles enduites d'une dissolution de caoutchouc dans de la benzine, dont les vapeurs emplissent l'atelier.

Dès le premier jour, le malade fut pris de malaises : céphalée violente, étourdissements, sensation d'ivresse : ces symptômes, dit-il, sont communs à tous les ouvriers qui travaillent dans la benzine, et disparaissent à la sortie de l'atelier.

Vers le quatrième mois, le malade avait remarqué un pointillé de petites taches rouges, étendues aux deux jambes, éruption vraisemblablement purpurique. En même temps il aurait présenté pendant plusieurs jours une teinte jaunâtre des téguments, et des conjonctives. Le 20 mai, il a consulté

un médecin pour une hémorragie gingivale assez abondante. C'est à la suite de cette consultation qu'il fut mis au régime lacté (7 litres de lait par jour).

Histoire de la maladie. — La maladie actuelle a débuté, il y a vingt jours, insidieusement par des douleurs de tête et des hémorragies gingivales répétées, actuellement terminées. La céphalée s'est installée lentement, progressivement en huit jours, au bout de laquelle période elle est devenue très vive, obligeant le malade à garder le lit ; calmée pendant quelques instants par le pyramidon, elle réapparaissait aussitôt, avec exacerbations pendant la nuit, et empêchant le malade de dormir. A ce moment, le malade aurait présenté un ictère localisé à la face avec pigmentation marquée des urines. Ces symptômes ont duré une huitaine de jours puis ont diminué d'intensité.

Depuis quatre jours, le malade n'a pas eu de céphalée, ni d'hémorragies ; son ictère a presque totalement disparu.

Examen. — Le malade est très anémié ; les téguments sont blafards, comme cela s'observe après de grandes hémorragies ; les muqueuses sont décolorées ; on trouve quelques taches purpuriques disséminées sur les jambes ; la face est légèrement subictérique.

La percussion et la palpation du foie nous montrent l'organe diminué de volume (8 centimètres et demi de hauteur sur la ligne mamelonnaire ; 5 centimètres sur la ligne médiane).

La rate n'est pas sensiblement augmentée.

L'auscultation du cœur, nous permet d'entendre un bruit, ayant tous les caractères d'un souffle extra-cardiaque.

Les poumons ne montrent aucune lésion.

Dans la bouche, on trouve, à la partie antérieure du palais, contre la racine des incisives, une large plaque de sphacèle, de dimensions égales à celles d'une pièce de un franc ; cette plaque est médiane, à bords réguliers, constituée par un amas de tissu nécrosé, à odeur fétide ; elle se laisse facilement soulever et détacher, et montre sous elle, une ulcération profonde, sanguinolente. Cette ulcération, au dire du malade, serait survenue il y a vingt jours, aurait

été très douloureuse, et aurait beaucoup saigné ; elle entretient la fétidité de l'haleine.

Le malade aurait maigri de 10 kilogs en vingt jours.

Les urines sont claires, sans albumine et sans sucre.

Examen du sang :

Globules rouges	1.480.000
Globules blancs.....	2.800
Hémoglobine	24 o/o
Valeur globulaire	0,80

Résistance globulaire : $R_1 = 3,6$

$R_2 = 3,4$

$R_3 = 3,2$

	Sérum	G. R.		Sérum	G. R.
Hémolysines	1 — 1 — 0		Agglutinines	1 — 1 — 0	
	1 — 2	+		1 — 2 — 0	
	1 — 3	+		1 — 3 — 0	

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	45
Moyens monos.....	22
Gros monos.....	26
Lymphocytes	5
Eosinophiles.....	1
Transition	1

Dosage de l'urée sanguine : 0 gr. 49.

Traitement. — Le malade est mis au régime lacté (2 litres et demi, plus un litre de limonade).

23 juillet. — Amélioration notable, mais notre malade est toujours faible et très anémié.

Les taches purpuriques ont disparu, mais l'ulcération palatine ne guérit que lentement.

Examen des urines : Volume..... 2.400

Réaction.... acide

Densité..... 1.012

Couleur.... jaune citrin

Azote de l'urée plus azote ammoniacale, 5 gr. 66 par litre ; 13,4 par vingt-quatre heures.

Azote ammoniacale, 0 gr. 9 par litre ; 2 gr. 16 par vingt-quatre heures.

Ammoniaque, 1 gr. 10 par litre ; 2 gr. 64 par vingt-quatre heures.

Urée, 10 gr. 16 par litre ; 24 gr. 59 par vingt-quatre heures.

Acide urique 0, gr. 24 par litre ; 0 g. 58 par vingt-quatre heures.

Azote total, 5 gr. 71 par litre ; 13 gr. 6 par vingt-quatre heures.

Rapport	$\frac{\text{Azo urée}}{\text{Az. tot.}}$	83%	$\frac{\text{Acide urique}}{\text{Urée}}$	2,3%
---------	---	-----	---	------

Examen du sang le 22 juillet :

Globules rouges...	2.660.000
Globules blancs....	5.800
Hémoglobine.....	52 0/0
Valeur globulaire...	0,90

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	58,5
Moyens mononucléaires...	26
Grand monos.....	8
Lymphocytes.....	5
Eosinophiles.....	3,5
Transitoires... ..	2

Résistance globulaire : $R_1 = 4,4$

$R_2 = 4$

$R_3 = 3,4$

Hémolysines : 1 — 1 — 0 Agglutinines : 3 — 3 — 0

1 — 2 — + 3 — 1 — 0

1 — 3 — 0	3 — 2 — +
3	

Le malade sort le 20 septembre, très amélioré ; pourtant,

il est encore faible, et l'escharse du palais n'est pas complètement cicatrisée.

N. B. — Nous ne donnons pas ici la courbe de la température qui ne présente pas d'intérêt ; on y relève seulement une poussée fébrile irrégulière décroissant à partir de l'entrée à l'hôpital, et vraisemblablement occasionnée par l'ulcération palatine infectée.

OBSERVATION II

O. C..., trente ans, profession : caoutchoutier.

Entré à l'hôpital le 6 novembre 1918, pour angine rebelle, fatigue et état fébrile.

Antécédents. — Réformé pour surdité à la suite d'une otite double survenue dans sa jeunesse.

A exercé, avant la guerre, le métier de fumiste.

Il entre en 1916, dans une usine, manufacture de vêtements caoutchoutés, où il est employé au gommage des étoffes. A cette époque, l'odeur de benzine ne l'incommode pas trop. Au bout de huit mois, il est placé à la préparation du tissu élastique pour l'aviation, dans un atelier où l'odeur de benzine est constante et très marquée. Il y reste quinze mois, de juillet 1917 jusqu'au 5 octobre 1918, date à laquelle il est tombé malade.

Il avait commencé, dès le 9 mars, à se sentir fatigué ; il perdait l'appétit, pâlissait tous les jours et sentait ses forces s'en aller. Pendant chaque séance de travail, la benzine lui irritait la gorge, il avait de la céphalée qui disparaissait à la sortie de l'atelier pour recommencer à la séance suivante. A partir du onzième mois, il présenta des troubles gastriques caractérisés par un brûlure épigastriques, surtout marquée à jeun ; de légers vomissements de mucosités noirâtres mais jamais de vomissements alimentaires.

Ces troubles ont persisté jusqu'au moment où il dut quitter son travail, le 15 octobre 1918, à la suite d'une grippe, dit-il, caractérisée par de la courbature, de la céphalée avec fièvre

légère n'ayant jamais dépassé 38°6. Cet état grippal aurait duré quinze jours.

A partir du 28 octobre, le malade a ressenti une douleur à la gorge, localisée au côté droit, qui l'empêche d'avaler les aliments solides, en rendant cet acte très douloureux la fièvre reprend à cette époque, et le malade entre à l'hôpital le 6 novembre.

Examen. — Malade très pâle, décoloration marquée des téguments et des muqueuses.

On trouve, sur l'amygdale droite, enpiétant sur les deux piliers, une grosse ulcération, peu douloureuse, arrondie, de l'étendue d'une pièce de deux francs à bords taillés à pic et fond sphacélé ; elle s'accompagne d'un léger retentissement ganglionnaire à l'angle maxillaire droit.

Rien au cœur ni aux poumons.

Foie normal ainsi que la rate.

Wassermann négatif.

Température 38 degrés en moyenne.

A partir du treizième jour, l'ulcération change d'aspect, la partie nécrosée s'élimine, les bords s'aplatissent et le malade est moins gêné pour avaler.

La température reste légèrement fébrile.

Examen du sang à l'entrée ;

Globules rouges.....	1.530.000
Globules blancs.....	2.100
Valeur globulaire.....	0,48
Hémoglobine.....	30 o/o

Formule sanguine :

Polynucléaires	30
Lymphocytes	14
Grands monos.....	9
Moyens monos.....	35
Eosinophiles.....	4
Globules rouges nucléés.....	6

Légère anisocytose et poïkilocytose.

2 décembre. — L'ulcération est complètement guérie, à sa

place on voit une plaque de tissu cicatriciel blanchâtre; le pilier postérieur est complètement détruit, l'antérieur très effacé.

Le malade conserve un peu de gêne à la déglutition. L'état général est très amélioré.

23 décembre. — Le malade quitte l'hôpital; il conserve un aspect anémique très net.

Examen du sang à la sortie:

Flobules rouges.....	3.160.000
Globules blancs.....	4.000
Valeur globulaire.....	0,83
Hémoglobine.....	53
Polynucléaires.....	73
Lymphocytes.....	7
Monos.....	12
Eosinophiles.....	4
Myélocytes.....	0,5
Matzellen.....	0,5
Transitoires	3

OBSERVATION III

M. H..., soixante et un ans, teinturier.

Entré à l'hôpital le 29 mars 1919.

Antécédents. — Syphilis à vingt-sept ans.

Travaille dans la teinturerie depuis l'âge de douze ans, mais à des emplois, où il n'est pas en contact avec les odeurs de benzine.

Il y a dix ans, il fut placé au nettoyage des vêtements et des tapis. Au cours de ce travail, un ouvrier a les bras plongés dans une solution.

Oléine.....	16
Ammoniaque.....	2
Alcool.....	2
Soude caustique.....	80
Benzine.....	80

Les troubles ont apparu dès le début de ce travail : céphalée, vertiges, sensation d'ivresse, appétit diminué, le lait seul est bien supporté.

Le sujet présente des signes manifestes d'anémie. Nous n'avons pu le suivre plus longtemps.

Nous avons trouvé dans la littérature étrangère, plusieurs observations concordant parfaitement avec les nôtres. Nous ne les reproduirons pas ici pour ne pas allonger inutilement ce travail ; nous en citons les auteurs et les organes de publication à l'index-bibliographique.

Nous retrouvons dans ces faits cliniques les caractères essentiels de l'action physiologique du benzol, qui avaient déjà attiré notre attention dans le chapitre précédent. Nous passerons rapidement sur les phénomènes par lesquels se manifeste le début de l'intoxication : céphalée, ivresse, perte de force, anorexie..., pour étudier longuement le syndrome qui est à la base de cette intoxication : l'anémie profonde, bien individualisée, avec une formule sanguine bien spéciale que nous retrouvons dans tous les cas.

L'abaissement considérable du chiffre des globules rouges nous donne déjà une idée du degré d'intoxication ; il indique non seulement une destruction massive des hématies circulantes, dont l'ictère constaté chez notre premier malade, qui présente tous les caractères de l'ictère hémolytique, constitue la traduction clinique évidente, mais aussi une profonde inhibition des organes générateurs d'hématies :

moelle osseuse et rate. En effet, l'étude hématologique dans les cas qui nous occupent, a montré que nous avions affaire à un type d'anémie hypoplastique ; chez notre premier malade, nous n'avons trouvé aucune poïkilocytose, aucune anisocytose ; tous nos globules rouges nous ont montré une affinité tinctoriale uniforme, et exceptionnellement des formes granuleuses ou nucléées. Chez notre second malade, il y avait une réaction myéloïde plus nette, quelques globules déformés, granuleux ou de dimensions anormales, plus d'hématies nucléées, mais cette réaction est loin d'être comparable à ce que l'on observe par exemple à la suite des grandes hémorragies, et d'une façon générale dans toutes les anémies, où les organes hématopoïétiques travaillent nettement à la réparation, par une prolifération cellulaire appréciable.

Nous sommes donc ici en présence d'une forme d'anémie hypoplastique, presque aplastique, le benzol exerçant une action inhibitrice des plus nettes sur les organes générateurs d'hématies.

Nous voyons, en nous rapportant au premier chapitre, que le benzol se comporte différemment, à l'égard des globules rouges, suivant qu'il est employé à dose thérapeutique ou à dose toxique. Dans le traitement des leucémies la dose employée varie de cinquante à cent gouttes par jour, en doses fractionnées, dans tous les cas, le chiffre des hématies est accru, sans l'influence du traitement, jusqu'à atteindre presque le taux normal. Nous avons vu qu'en aug-

mentant la dose, M. Vaquez avait pu obtenir un résultat opposé, c'est-à-dire un abaissement du nombre des globules rouges, mais ces doses déjà s'étaient montrées toxiques à l'égard des organes leuco-poïétiques. C'est ce que nous retrouvons ici, où le benzol agit comme agent d'intoxication : nous observons une destruction massive d'hématies, avec toutes ses conséquences pathologiques et une influence inhibitrice souvent transitoire, mais parfois durable sur les organes générateurs d'hématies, qui peuvent rester aplastiques pendant un temps plus ou moins long.

La diminution du taux de l'hémoglobine ne présente aucune particularité, et suit à peu près l'abaissement du chiffre des globules rouges.

Mais dans nos deux observations, les modifications caractéristiques portent sur la formule blanche qui subit un déficit considérable : 2.800 dans le premier cas, 2.100 dans le second, au lieu de 7.000 par millimètre cube. Dans certains cas publiés à l'étranger, ce chiffre descend au-dessous de 1.000. Cette leucopénie remarquable, déjà signalée par de nombreux auteurs, apparaît aujourd'hui comme la caractéristique essentielle de l'action toxique du benzol. Les modifications dans l'équilibre leucocytaire portent surtout sur les polynucléaires, dont le pourcentage est très diminué : 30 0/0 au lieu de 70 0/0, tandis que le nombre des lymphocytes et celui des grands et moyens mononucléaires est supérieur à celui de la formule normale. Nous retrouvons ici les résultats

des recherches expérimentales de Selling, qui avaient mis en relief, la sensibilité spéciale des polynucléaires à l'action du benzol.

Nous constatons ici, parallèlement à ce que nous avons trouvé pour les globules rouges, aucune forme anormale, qui puisse mettre en évidence un travail de régénération active au sein des organes leucopoïétiques ; les myélocytes tout à fait exceptionnels à la phase aiguë de l'intoxication n'apparaissent que très lentement, tardivement pendant la convalescence, ce qui montre bien l'état de torpeur créé par l'agent toxique sur les organes générateurs des globules blancs, et la lenteur de leur régénération.

Un caractère clinique nouveau nous a frappés, chez nos deux malades, qui n'est signalé nulle part ailleurs : c'est la présence d'ulcérations siégeant, chez le premier malade au niveau de la voute palatine, et chez le second au niveau de l'amygdale. Ces ulcérations étaient assez étendues et profondes pour avoir déterminé d'abondantes hémorragies, et leur cicatrisation n'a pu se faire que très lentement.

Nous avons éliminé soigneusement, par tous les moyens d'investigation clinique à notre disposition, les différentes causes capables de produire de semblables ulcérations : syphilis, tuberculose, cancer, irritations locales...) Nous restons donc en présence d'une lésion dont l'origine est indiscutable : c'est l'intoxication benzolée qui, directement ou indirectement a produit l'ulcération que nous avons observée chez nos deux malades. Pour expliquer la patho-

génie de ces lésions, nous pensons avec notre maître M. Céttinger, que l'affinité du benzol pour le tissu lymphoïde, dont nous avons déjà longuement parlé, suffit à expliquer la production de ces ulcérations.

Dans un de nos cas, la lésion intéresse la totalité de l'amygdale, organe essentiellement lymphoïde ; chez l'autre elle occupe la partie antérieure de la muqueuse palatine, où nous savons que les ilots lymphoïdes ne sont pas exceptionnels. N'est-il pas logique d'admettre que l'action spécifique déjà démontrée, du benzol sur le tissu lymphatique, s'exerce de préférence ici sur les premières voies respiratoires, qui sont les premières en contact avec les vapeurs toxiques.

Le benzol agit alors sur ces organes à la façon des rayons X, comme nous l'avons vu dans la première partie, en mortifiant les follicules lymphoïdes, qui sont ensuite éliminés à la façon de corps étrangers ; d'où la formation d'une escarre compliquée de plus ou moins d'infection secondaire.

Nous devons faire remarquer que jusqu'ici toutes nos observations portant sur des cas assez bénins, soit des phénomènes passagers qu'accompagnent la durée du travail et cessent avec lui ; ou bien un état morbide plus durable, caractérisé par des symptômes nerveux : asthénie, obnubilation intellectuelle, tremblements... et un syndrome anémique plus ou moins marqué, pouvant aller d'un simple déficit globulaire léger, jusqu'à l'ictère hémolytique avec purpura, hémorragies et une formule sanguine telle

qu'on la rencontre dans les anémies toxi-infectieuses les plus graves.

Mais même dans ces cas, la guérison se fait spontanément, dès que le malade est mis à l'abri de l'action nocive du poison. Voilà du moins ce que nous avons observé chez nos malades.

Malheureusement, il n'en est pas toujours ainsi. Nous avons retrouvé dans la littérature étrangère plusieurs observations relatives à des cas d'intoxication professionnelle par le benzol, qui, bien reconnaissant des circonstances étiologiques apparemment semblables aux nôtres eurent une évolution tout à fait différente et se terminèrent fatalement, après une aggravation rapide que rien ne peut expliquer.

Déjà Santesson en 1897 avait publié plusieurs cas, concernant des ouvriers employés dans une manufacture de pneus de bicyclette, où l'on use du benzol comme dissolvant du caoutchouc, et qui présentèrent des formes d'intoxication grave, rappelant le tableau clinique du purpura hémorragique avec une diminution considérable du nombre des globules blancs et une terminaison fatale en peu de jours.

Pourtant les conditions étiologiques sont les mêmes que dans les cas bénins. Quel est alors le facteur d'aggravation ? Faut-il le voir dans un état de moindre résistance du sujet ? il est bon, à notre avis, de faire remarquer que, presque tous les cas graves concernent des jeunes filles de quatorze à seize ans ; observation qui vient confirmer nos propres constatations, faites sur les ouvriers actuellement en service,

et celles, faites par tous les vieux employés des teintureries et manufactures de caoutchouc, chez qui l'opinion unanime est que les femmes et surtout les jeunes filles sont très sensibles à l'action de benzine. N'y a-t-il pas lieu de penser que les hématopoïétiques, qui sont au moment de la puberté, surtout chez la jeune fille, le siège d'une activité anormale, et de modifications encore mal connues, seraient par cela même, plus sensibles à l'action de tout agent perturbateur ou toxique agissant directement sur eux. Nous ne voulons pas trop insister sur ce terrain, où nous sommes en plein dans le domaine de l'hypothèse. Voici les faits tel qu'ils nous sont rapportés par les auteurs américains.

« Les cas que nous rapportons, appartiennent, cliniquement au groupe des purpuras toxiques. Ils concernent plusieurs ouvriers des environs de Baltimore, employés dans une manufacture de « tin cans » (bidons d'étain).

La fabrique emploie environ 325 ouvriers qui sont répartis en plusieurs ateliers, et les cas d'intoxication que nous étudions concernent un seul de ces ateliers : « the coating room » (la salle de vernissage) : on y emploie un mélange de gomme pure, de résine et une matière colorante *dissoute dans le benzol de commerce*.

23 ouvriers sont employés dans cette salle : 4 hommes à la machine ; 4 filles à la surveillance, et 14 filles âgées de quatorze à seize ans au vernis-

sage : c'est seulement chez ces dernières, qu'on a observé des cas d'empoisonnement.

10 « gallons » (45 litres) de benzol, sont évaporés par jour, dans cette pièce.

OBSERVATION I

(Selling L. *A preliminary report of some cases of purpura hæmorrhagica due to benzol poisoning. Johns, Hopkins, Hosp. Bull.* 1910, XXI, 33).

M. W..., seize ans.

Cette malade fut vue, d'abord par M. le Dr Girdwood, en juin 1909, qui traitait la mère de la jeune fille pour une pneumonie; il fut frappé par sa pâleur et par la présence de taches purpurique.

Peu de temps après, elle eut une hémorragie gingivale et des épistaxis : et fut priée d'entrer à l'hôpital.

Admise au Johns Hopkins, Hosp., le 28 juin 1909.

Antécédents. — Un oncle mort tuberculeux.

Antécédents personnels. — Rougeole et oreillons.

Maladie actuelle. — Début en mai 1904, où la malade reconnut sur elle les mêmes taches qui attirèrent l'attention du médecin. Quelques années plus tard elles siégeaient sur les bras et les jambes. Quelque temps après, elle eut des hémorragies gingivales et épistaxis. Quelques jours avant son admission, elle fut prise d'hémorragies de la gorge, difficilement arrêtées par des applications locales; en même temps, elle accuse des faiblesses et des vertiges. Ces phénomènes ne s'accompagnent d'aucun symptôme gastro-intestinal ni d'aucune douleur.

Examen. — Fille solidement bâtie, sans signe d'amaigrissement; la peau et les muqueuses sont décolorées; on observe des taches purpuriques, disséminées sur les membres d'un diamètre de 3 millimètres environ, non modifiées

par la pression : on constate, en outre, une large tache ecchymotique sur la face antérieure du tibia droit, et une plus petite à gauche. Les gencives sont le siège d'hémorragies légères. Sur l'amygdale gauche, on découvre une lésion nécrotique, qui s'étend sur le pilier antérieur ; cette lésion est circulaire, présente une bordure inflammatoire (c'est le siège évident de la grosse hémorragie observée quelques jours avant l'entrée de la malade à l'hôpital). Elle ne s'accompagne pas d'engorgement ganglionnaire.

L'auscultation du cœur, montre un souffle extra-cardiaque.

Examen des poumons. — Rien d'appréciable.

Abdomen. — Le foie descend de deux travers de doigt au-dessus des fausses-côtes, sur la ligne mamelonnaire. Son bord inférieur est mou et régulier.

La rate est normale. Pas d'œdème des jambes.

Examen ophtalmoscopique. — Léger œdème de la papille. Le fond est pâle, tacheté de points hémorragiques nombreux, surtout autour du disque ; les vaisseaux sont pâles.

Quelques jours après son entrée, en dépit de son extrême anémie, la malade se sent mieux, elle présente un écoulement léger, mais continu de la bouche et de la gorge, avec une expectoration sanguinolente. Quelques nouvelles taches purpuriques apparaissent sur les gencives.

3 juillet. — L'état s'est aggravé : la malade est plongée dans une stupeur, dont il est difficile de la tirer : pouls petit et faible. Devant cet état sérieux on fait une transfusion de sang, qui remonte le pouls et qui recolore un peu téguments et muqueuses.

4 juillet. — On note une légère amélioration ; l'état mental est plus lucide, le pouls moins fréquent (160) et mieux frappé. Cette amélioration semble continuer les jours suivants, quand le 6 juillet, la malade retombe dans l'état d'intoxication grave : la respiration devient rapide, superficielle ; le pouls rapide et défaillant, la malade s'affaiblit progressivement jusqu'à la mort qui survient le même jour.

A l'admission, les urines étaient normales, mais après la

transfusion de sang, on voit apparaître des cylindres hyalins et granuleux. Aucune modification dans la couleur des urines, ni ictère, qui puisse faire penser à la possibilité d'une hémolyse.

Hémoculture et ¹Widal ; négatifs.

Sang à l'admission :

Hématies plus petites qu'à l'état normal ; anisocytose modérée, mais de formes extrêmes, grandes ou petites ; — pas de poikilocytose ; — leucopénie très marquée avec prédominance de mononucléaires.

	G. R.	G. B.	Hgb.
28 juin.....		1.280	28 0/0
1 ^{er} juillet.....	1.090.000	480	11 0/0
3 juillet.....	800.000	480	11 0/0
4 juillet.....	640.000	600	8 0/0

Pas de plaquettes sanguines.

Temps de coagulation : quatre minutes et demie.

Formule leucocytaire le 3 juillet :

Polynucléaires	43
Lymphocytes	41
Grands monos.....	14
Transitoires.....	2
Mégaloblaste.....	1
Normoblaste	0

Autopsie. — Hémorragies généralisées à la peau, aux muqueuses, aux viscères et séreuses ; organes pâles.

Les muscles ont une couleur rouge foncé ; le sang est pâle et aqueux. Le cœur et le foie montrent de la dégénérescence graisseuse.

Moelle osseuse. — La moelle fémorale est peu consistante, d'une couleur jaune ocre, et comme ischémisée, sans hyperplasie appréciable.

Examen microscopique :

La rate présente au niveau de ses corpuscules de Malpighi, des zones de nécrose hyaline.

La moelle montre des cellules de tout genre, en petite quantité : le globule rouge normal prédomine, mais il est pâle et légèrement basophile, sans grandes irrégularités. Les leucocytes sont très rares ; ils sont surtout du type lymphocyte et du type myéloblaste ; la chromatine du noyau est très réduite ; ceux-ci présentent des vacuoles, et le cytoplasma est fragile et mal colorable.

OBSERVATION II

F... C..., quatorze ans.

Admise à l'hôpital le 6 juillet 1919 pour taches purpuriques et douleur dans le côté. L'histoire de la maladie et l'évolution, sont en tous points semblables à la précédente.

La malade a travaillé dans l'usine depuis cinq mois, et présente des symptômes, depuis une semaine seulement. L'évolution fut aussi rapide que dans le premier cas.

Sang. — A l'admission le sang frais montre des hématies peu colorées, avec peu de formes anormales, un léger degré d'anisocytose et pas de poékilocytose.

	G. R.	G. B.	Hgb.
6 juillet.....	2.100.000		
8 juillet.....	2.000.000	560	37 o/o
9 juillet.....	—	360	28 o/o
12 juillet.....	1.150.000	140	15 o/o
Polynucléaires.....		16 o/o	
Lymphocytes		71 o/o	
Grands monos.....		10	
Eosinophiles		2	
Transitoires		1	
2.500 platelets par mmc.			

Une prise de sang au lobe de l'oreille, maintenue dans un tube pendant quarante-huit heures, ne montre aucune tendance à la formation d'un caillot.

Autopsie. — Hémorragies multiples, pâleur des organes,

hyperplasie apparente de la moelle osseuse ; pleurésie aiguë ; les muscles ont une couleur rouge foncé ; stéatose marquée du cœur et du foie.

L'examen histologique de la moelle des os long montre, non pas une hyperplasie, mais au contraire un état aplastique manifeste.

Nous retrouvons dans ces faits, les mêmes caractères propres à l'intoxication par le benzol, sur lesquels nous avons insisté à propos de nos observations personnelles. Il nous montrent de plus que la gravité de cette anémie qui reste le symptôme prédominant et caractéristique de l'intoxication benzolée, est basée sur l'importance de l'hémolyse directe et sur l'intensité de la leucopénie précoce, dans les cas où la rapidité de l'évolution des accidents ne permet pas d'invoquer l'action inhibitrice du poison sur les organes générateurs sanguins, et la lenteur de la réparation cellulaire.

Ce sont les cas qui bénéficieraient directement de la méthode thérapeutique inaugurée par les auteurs américains Roy et Mc Clure, la transfusion du sang.

Pour terminer cette étude, nous demanderons que l'on fasse à l'intoxication par le benzol une place officielle dans l'étiologie des anémies.

Nous devons y songer, quand nous verrons apparaître chez un sujet jeune, et sans cause pathologique évidente, une anémie ayant tous les caractères que

nous avons signalés. L'interrogatoire du malade relatif à sa profession, à ses habitudes, fera le diagnostic.

Vu : le président de la thèse
DESGREZ

Le Doyen
ROGER

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
APPELL

CONCLUSIONS

I. — Le benzol et la benzine, bien que reconnaissant une origine industrielle différente, peuvent être confondus au point de vue toxicologique.

II. — L'intolérance au benzol se manifeste d'une façon précoce par de la céphalée, des phénomènes nerveux : phase d'excitation à laquelle fait suite une période de dépression avec envie impérieuse de dormir, asthénie, tremblements ; tous symptômes qui disparaissent dès que le sujet cesse d'être en contact avec les vapeurs toxiques.

III. — Il existe chez la plupart des individus une accoutumance remarquable, à l'action du benzol, qui explique pourquoi l'on peut voir, dans les industries qui font usage de ce produit, des ouvriers rester de longues années sans présenter jamais de signes d'intoxication.

IV. — Pour des raisons que nous n'avons pu nous expliquer, il arrive que certains sujets demeurent étrangers à cette accoutumance ; le benzol réalise chez ceux-ci une intoxication chronique, sous la forme d'une anémie bien spéciale : Ce qui caractérise l'action toxique du benzol, c'est une modification particulière de la formule sanguine, que

l'on ne trouve dans aucune des anémies toxiques habituelles.

Le benzol, en effet, jouit d'une action spécifique sur les globules blancs, et provoque une leucopénie remarquable (Bon nombre d'auteurs ont utilisé avec succès, cette action leucolytique dans le traitement des leucémies). Il exerce aussi une action spécifique sur les organes hématopoïétiques, au niveau desquels il provoque une aplasie rapide souvent transitoire, mais parfois durable, et quelquefois, surtout au niveau du tissu lymphoïde des premières voies respiratoires, des ulcérations particulières dont la réparation est très lente. L'action sur les globules rouges dépend de la dose employée : à la dose thérapeutique (traitement des leucémies), le chiffre des hématies augmente ; mais à dose toxique (empoisonnements professionnels), le benzol produit une destruction massive des globules rouges avec apparition fréquente d'un ictère hémolytique et tendance aux hémorragies.

La guérison est la règle, dès que la cause d'intoxication est supprimée, mais la convalescence est longue et le pronostic à distance doit être réservé.

V. — Dans quelques cas particuliers, d'ailleurs très rares l'intoxication évolue sous le tableau clinique d'un purpura hémorragique grave et la mort survient rapidement. Cette forme s'observe surtout chez des jeunes filles, qui sont toujours très sensibles à l'action du benzol.

BIBLIOGRAPHIE

- Beneck.* — Action physiologique de la benzine (Compte-rendu Soc. de biologie. Paris, 1878).
- Kelynack (T. N.).* — Un cas d'empoisonnement aigu par la benzine (Méd. chronicle, nov. 1893).
- Guyot.* — Intoxication par la benzine (Bull. Soc. méd. des Hôp. de Paris, 1878).
- Perrin.* — Note sur un cas d'empoisonnement par la benzine, suivi de quelques observations sur les effets physiologiques de cette substance (Journal de conn. méd. prat. Paris, 1861).
- Langlois et Desbouis.* — L'action des vapeurs de benzol sur le sang (Hygiène générale et appliquée, 1907).
- Aubertin et Beaujard.* — Action des rayons X sur le sang et les organes hématopoïétiques (Compte-rendu Soc. de Biologie, 1905).
- Heinecke.* — Experimentælle Untersuchungen uber die Einwirkung der Röntgen strahlung auf innere organe (Mitt. a. d. grenz geb. d. med. und chir., 1905).
- Selling.* — A preliminary report of some cases of purpura hemorrhagica due to benzol poisoning (John Hopkins Hosp. Bull., 1910).
- Benzol as leucotoxine. Studies of the degeneration and regeneration of the blood and hematopoietic organs (John Hopkins Hosp. Report, 1916).
- Haden.* — Exhibition of a case of benzine poisoning Johns Hopkins Hosp. Bull., 1916).
- Harrington.* — Industriel benzol poisoning. Boston med. arch. chir., 1917).
- Weisskotten.* — The action of the benzol on the significance

of myeloid metaplasia of the spleen (Journ. med. research. Boston, 1915).

Beisèle. — Ein Beitrag zur kasuistik der benzol dampf vergiftungen. München med., 1912.

Vaquez et Yacoel. — Le benzol dans le traitement des anémies (Bulletin Soc. méd. des Hôp., janvier 1918).

Roy et Mc. Clure. — Traitement d'un cas d'empoisonnement grave dû au benzol par la transfusion du sang (J. of. amér. méd. Soc., 9 septembre 1916).

Brewer. — The action of benzol. The urinar y phenols with special references to the diphasic leucopenia (Journ. med. Research. Boston, 1916).

Chassevant. — Empoisonnement par les benzines (Soc. méd. légale, 1914).

Weiskotten (H. G.) u. Steenland (H. S.). — Action of benzol : Diphasic leucopenia as polynuclear amphophil phenomena (Journal of med. Research., 1919).

Koranyi (V.). — J. A. M. A., 1916.



